




Sistema endocanabinóide

e Manifestações Neuropsiquiátricas

Ana Gomes Moscoso
Internato Complementar de Pedopsiquiatria

Serviço de Neuropediatria
15 de Março de 2011

- 
- Sistema endocannabinóide
 - Canabinóides endógenos e exógenos
 - Manifestações clínicas/Neuropsiquiátricas

Sistema endocanabinóide

- Sistema neuromodulatório lipídico e seus receptores que está envolvido em vários processos fisiológicos (apetite, sensação de dor, humor, memória).
- É o responsável pelos efeitos psicoactivos do cannabis.
- Constituído por (1) receptores (CB1 e CB2), (2) ligandos endógenos (AEA e 2-AG), (3) sistema enzimático que sintetiza e degrada os endocanabinóides.

Receptores endocanabinóides

CB1

- Identificado em 1988 (1)
- Acoplado a proteína G (um dos mais abundantes no cérebro).
- Efeitos psicoactivos de THC por acção neste receptor.

CB2

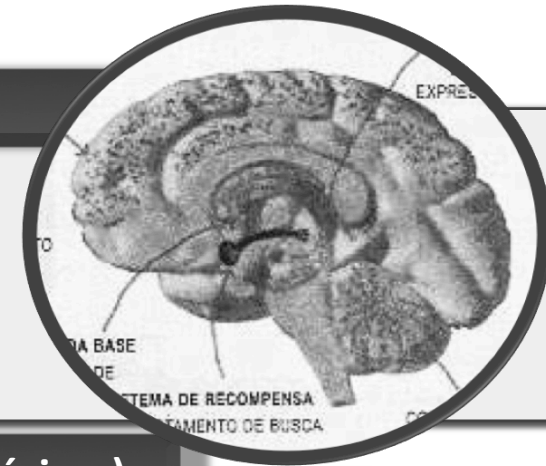
- Sistema Imune e tecidos periféricos.
- Muito menor expressão no sistema nervoso.

1. Devane e cols (1988) "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain" *Mol. Pharmacol.* **34**, 605–613.

Localização receptores CB₁

Sistema Nervoso Central

- Hipocampo, amígdala, (tálamo ant)
- cerebelo
- gânglios basais (pálido, estriado)
- Neocórtex (frontal; áreas de associação)



Sistema Nervoso Periférico (propriedades analgésicas)

- Gânglios da raiz dorsal
- Corno posterior da ME
- Substância cinzenta periaqueductal

Ligandos endógenos e sintéticos

➤ **Anandamide (AEA)**
(arachidonylethanolamide)
derivado do ácido
araquidónico. Primeiro
ligando endógeno
identificado (1).

➤ **2-arachidonoylglycerol
(2-AG) (2,3).**

➤ ...

Antagonistas CB1 (sintéticos):

➤ *Rimonabant*: diminui o
relapso do consumo
tabágico e tratamento da
obesidade.

Agonistas sintéticos:

➤ *WIN 55,212-2* (estudos em
animais)

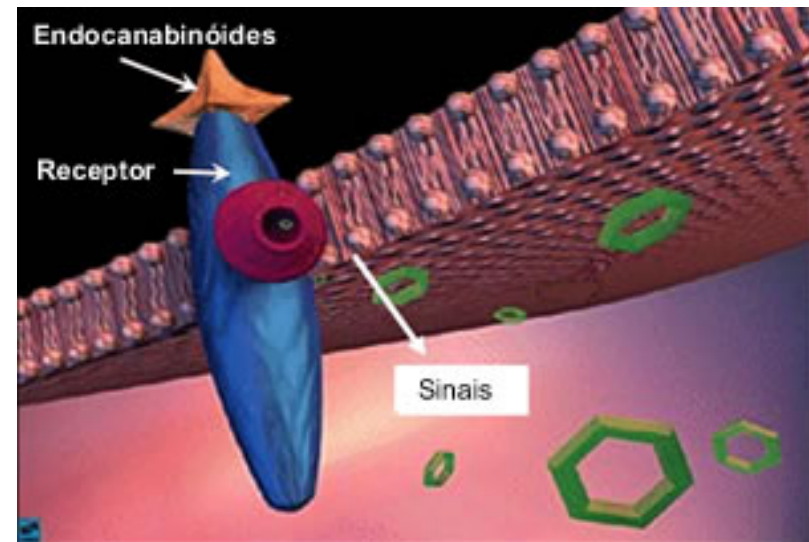
1.Devane e cols (1992) "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor". *Science* **258**, 1946–1949.

2.Mechoulam e cols. (1995) "Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors". *Biochem. Pharmacol.* **50**, 83–90.

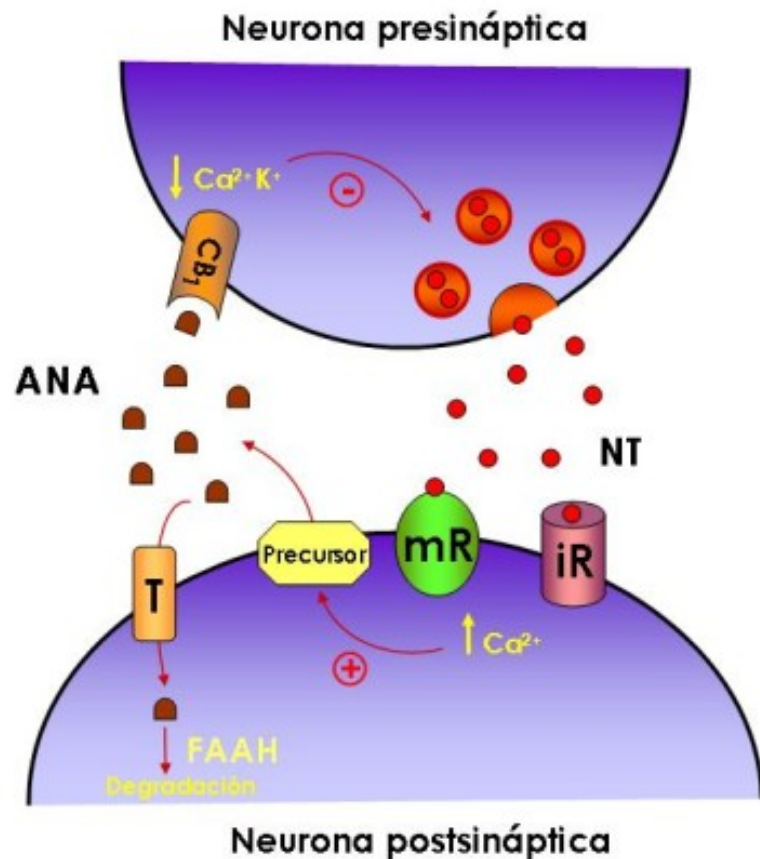
3.Sugiura e cols (1995) "2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **215**, 89–97.

Mecanismo de Acção

Ao contrário dos NT convencionais, os endocanabinóides não se armazenam em vesículas. São sintetizados *on demand* pela membrana fosfolipídica.



Mecanismo de Acção

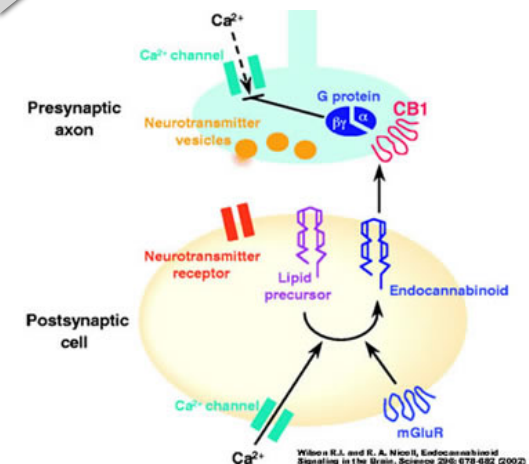
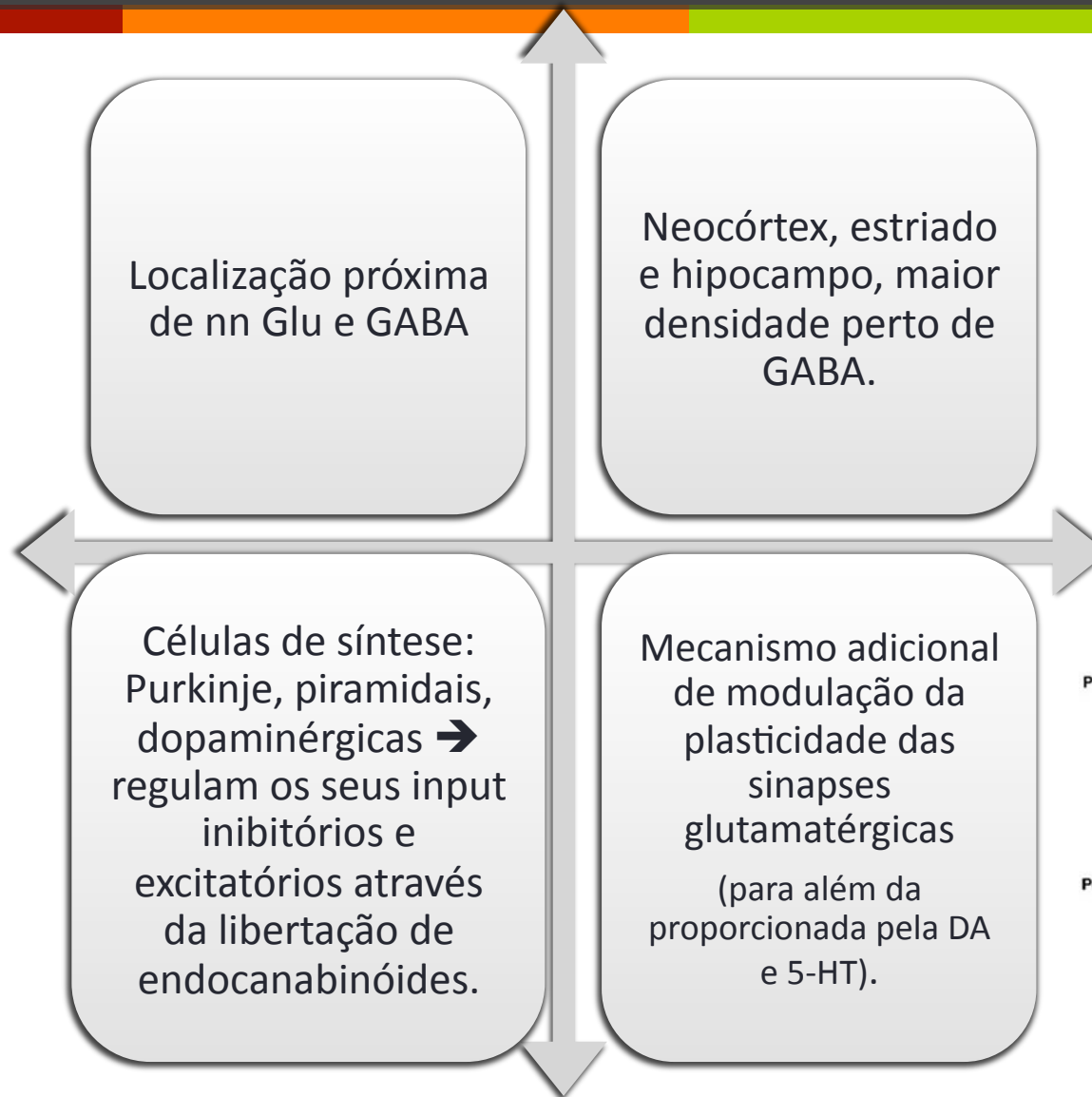


Actuam de forma retrógrada nas sinapses do SNC.

Sintetizados nas dendrites, actuam a nível pre-sináptico inibindo a libertação de *fast-acting amino-acid neurotransmitters*.

Função moduladora

Mecanismo de acção



Neurodesenvolvimento

- U-shaped pattern.
- Papel fundamental no desenvolvimento/plasticidade através da activação de 2º mensageiro acoplado aos receptores endocanabinóides (Fernandez-Ruiz e cols 2000).
- Pico na puberdade (ambos sexos) (Rodriguez de Fonseca, 1993).
- Maturidade funcional parece ser alcançada na adolescência (Spear 2000).
- Puberdade/adolescência (maior vulnerabilidade para as consequências dos canabinóides exógenos?)

Fernández-Ruiz e cols (2000) ["The endogenous cannabinoid system and brain development"](#). Trends Neurosci. 23(1):14-20.

Rodríguez de Fonseca e cols (1993) ["Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages"](#). Neuroreport. 4(2):135-8.

Spear LP. (2000) [The adolescent brain and age-related behavioral manifestations](#). Neurosci Biobehav Rev. 24(4):417-63.

Canabinóides exógenos

Importância



Murray e cols. (2007) ["Cannabis, the mind and society: the hash realities"](#). Nat Rev Neurosci. 8(11):885-95.

Ao contrário dos efeitos fisiológicos dos endocanabinóides, a administração aguda de canabinóides exógenos altera de forma dramática a sinalização neuronal e a dinâmica dos circuitos. Agonistas CB1 diminuem e despolarização sincronizada (Murray e cols 2007).

Cannabis sativa – compostos (> 400)

A droga ilícita mais usada mundo

- Cannabinóides principais (61)
- **Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)** – composto principal (a estrutura foi elucidada por Raphael Mechoulam e cols. em 1960).
- **Cannabidiol (CBD)**
- cannabinol (CBN)
- cannabigerol (CBG)

Canabinóides exógenos

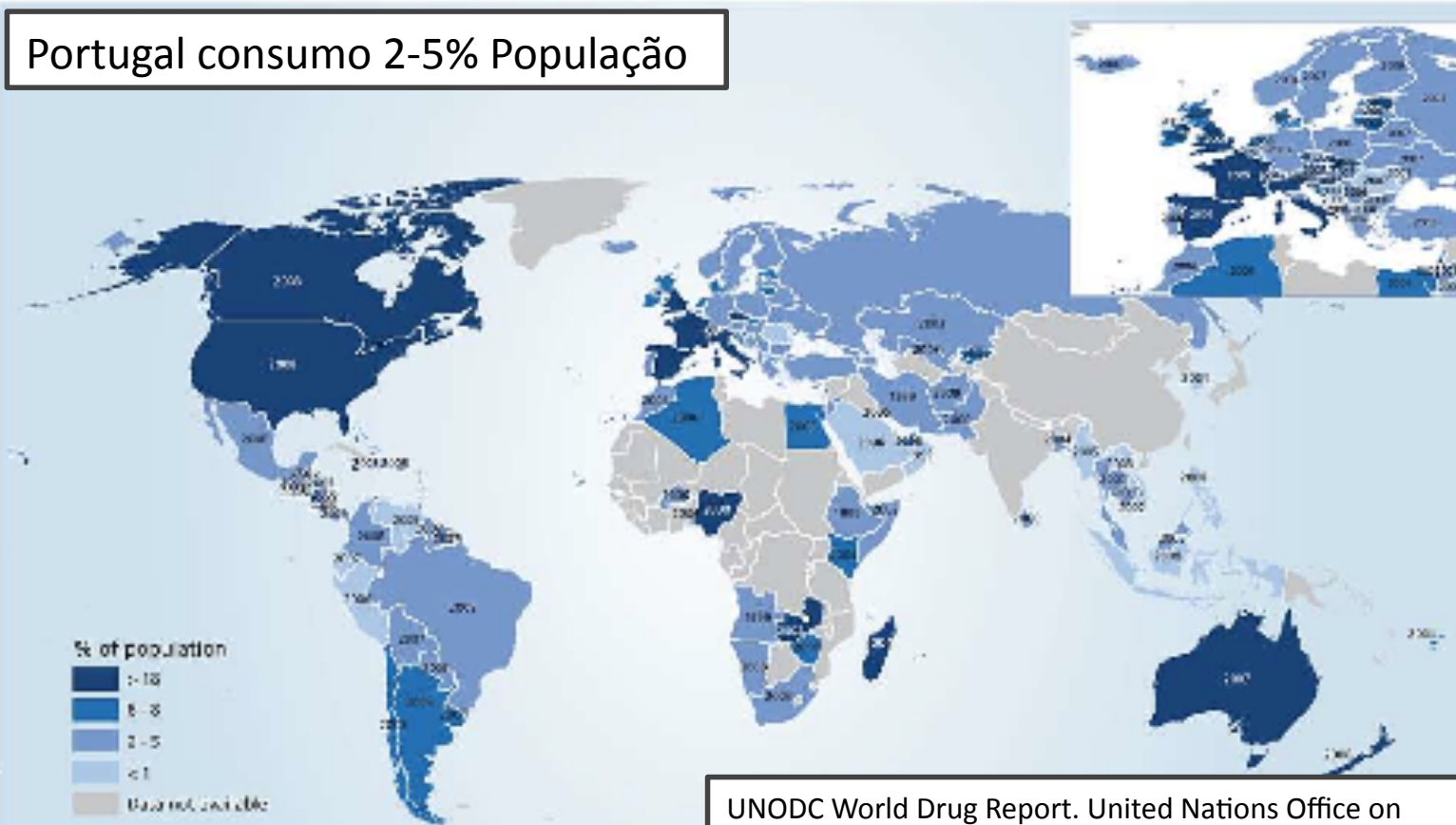
- Exceptuando CBD, Todos os canabinóides actúam como agonistas dos receptores CB1 e CB2.

Cannabis sativa

A droga ilícita mais usada mundo

Map 27: Use of cannabis in 2008 (or latest year available)

Portugal consumo 2-5% População



Source: UNODC/WHO/UNAIDS. Government reports to UN Department of Economic and Social Affairs, Human Condition. Note: The use of cannabis and other drugs is illegal in many countries and is a criminal offense in many others.

UNODC World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime [online] http://www.unodc.org/unodc/en/world_drug_report_2010.html (2008).

Cannabis

Marijuana (cigarros)
1-3% até 15%THC



Dronabinol
2.5; 5; 10 mg de THC

Haxixe
3-6% e o óleoH 30-50%



Skunk
Sincemilla
~20% THC



Aplicações terapêuticas

- Tratamento da dor crónica
- Redução da espasticidade na EM e outras doenças NL.
- Anti-emético (neoplasias estadio terminal)
- Efeitos broncodilatador (asma)
- É capaz de reduzir significativamente a pressão intraocular, o fluxo lacrimal e a pressão ocular rítmica nos doentes com glaucoma
- Estimulador de apetite nos doentes HIV



Manifestações clínicas



Intoxicação por cannabis

- *High* (2h; 20-30 min. após inalação)
- Efeitos agudos
 - *Euforia ou ansiedade*
 - *Despersonalização, sensação subjectiva de lentificação do tempo, sensação de cabeça vazia*
 - *Injecção conjuntival*
 - *TC e HTAs com HipoTA postural.*
- Intensificação de experiências banais, como comer, ver filmes, excitabilidade sexual (consumos crónicos diminuem níveis de testosterona).
- Alterações da atenção e memória a curto prazo.
- *Descoordenação motora, alteração do equilíbrio e tempo de reacção para além do pico de efeito high* (implicações na condução de veículos, trabalho, académico).

Intoxicação com doses elevadas

➤ *Doses elevadas*

- *Agitação, crises de ansiedade e ataques de pânico*
- *Sintomas paranóides, de desconfiança*
- *alterações memória, desorientação*
- *Alucinose e alucinações visuais e auditivas, delírio, depressão psicótica, perda de crítica.*

➤ Os sintomas psicóticos como delírio e alucinações são muito raros e ocorrem em doses elevadas.

➤ Em indivíduos susceptíveis, doses mais baixas podem gerar sintomas positivos.

Achados físicos – tremor fino, ligeira diminuição T°C corporal, diminuição do equilíbrio e coordenação motora, boca seca, injeção conjuntival, náusea, vômitos.



Klin Monbl Augenheilkd. 2003 Mar;220(3):176-8.

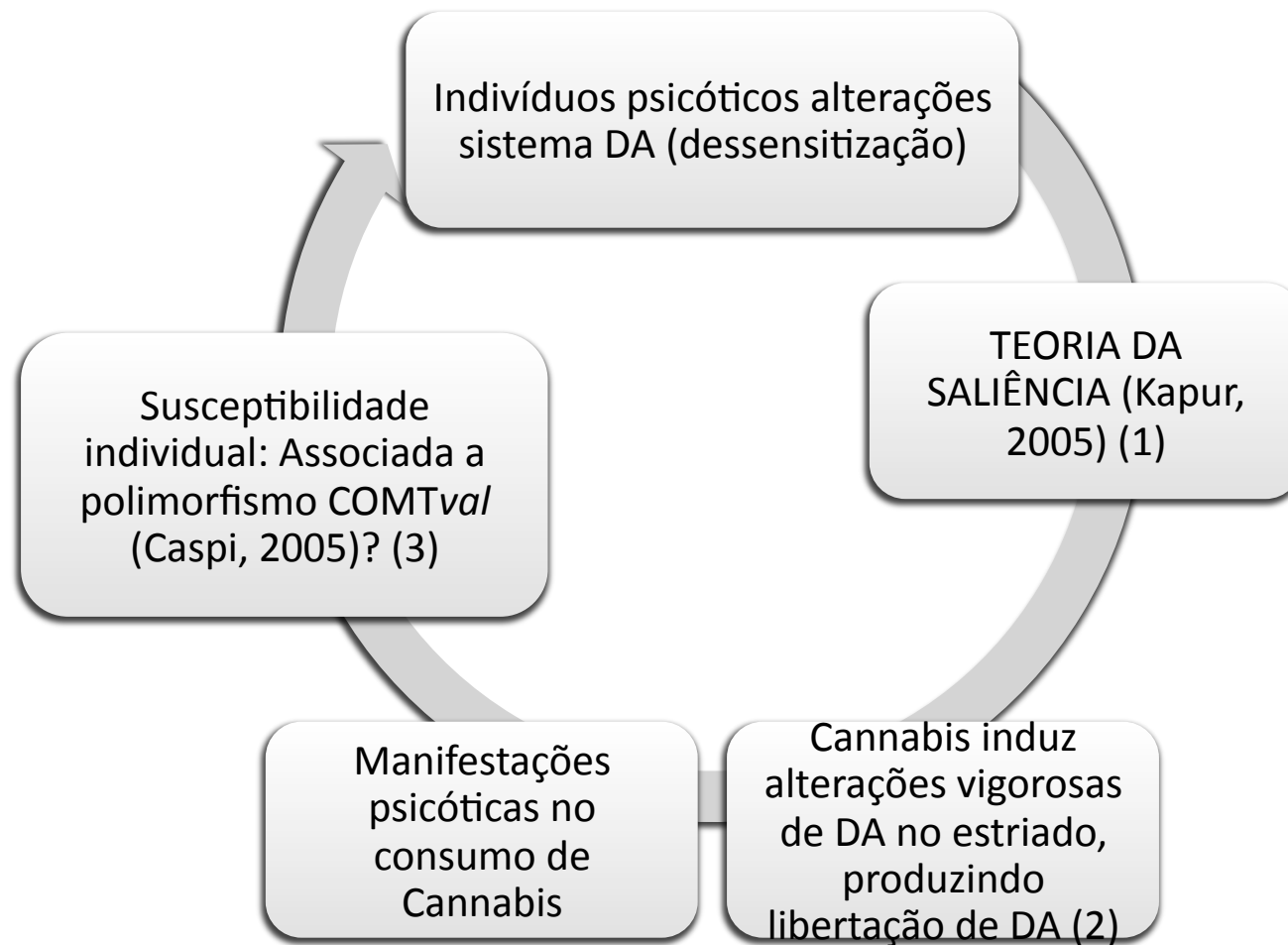
Persisting visual hallucinations and illusions in previously drug-addicted patients. Gaillard MC, Borruat FX.

CONCLUSIONS: Persistent visual illusions or hallucinations can occur during several months after an intake of cannabis...

Alterações da percepção visual: *vibrations, dyskinetopsia and impaired depth perception* durante ~ 12 meses após consumo excessivo de cannabis.

Avaliação neuro-oftalmológica e NL normais. EEG com alterações sugestivas de encefalopatia tóxica.

Sintomas psicóticos



1. Kapur e cols (2005) From dopamine to salience to psychosis — linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr. Res.* **79**, 59–68 (2005).
2. French e cols. (1997) Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport* **8**, 649–652
3. Caspi e cols e cols (2005) *Biol. Psychiatry* **57**, 1117–1127

Cannabis e epilepsia

- THC pode ser pro ou anti-convulsivante (efeitos no GABA, efeitos no Glu) (Alger, 2004).
- Efeitos protectores da marijuana no aparecimento de convulsões. Uma das explicações possíveis centra-se nas propriedades anti-convulsivas do canabinóide canabidiol (CBD) (Brust, 1998).

Problemas cardio-vasculares (I)

- Sintomas cardíacos – indolentes em indivíduos saudáveis; ângor, EAM e outras complicações em doentes de risco (HTA, AVC, arterioesclerose)
- Relação causal entre uso de cannabis e AVC - Hipóteses: **Vasoespasm**o, cardioembólico, hipotensão sistémica (a causa exacta é desconhecida) (Moussouttas, 2004)

Problemas cardio-vasculares (II)

Pediatr Neurosurg. 2000 Feb;32(2):92-4. White D e cols.

“Stroke associated with marijuana abuse”

“We present the case of a 15-year-old with a cerebellar infarct that involved multiple arterial territories. It was temporally related to, and probably caused by, heavy marijuana use. While the mechanism of marijuana-associated stroke is unclear, the drug is known to cause hypotension and to impair peripheral vasomotor reflexes. We suspect that the child had diminished cerebral autoregulatory capacity and developed the stroke during a period of hypotension.”

Alterações fetais

- Diminuição modesta do crescimento intra-uterino (hipoxia).
- Efeitos teratogénicos não confirmados
- 48 meses: efeitos memória e linguagem verbal; alterações motoras subtis aos 3 anos.
- Consumo durante lactancia: aos 12 meses, influência na função motora.

Sintomas de abstinência

Inquietação
Irritabilidade
Agitação
Insónia
Alt EEG sono
Nausea, cólicas
(1)

- Severidade relacionada com quantidade e duração do consumo (mais freq com consumo oral).
- Ligeiros, quando comparadas a outras drogas. Raramente é necessária intervenção médica/farmacológica. Sintomas maior gravidade podem ocorrer com consumos intensos de compostos com grandes concentrações

Increases in frontal EEG alpha during abstinence (2)

1. In Goodman and Gilman Textbook of Pharmacology, 2007

2. Herning e cols (2008) "EEG of Chronic Marijuana Users during Abstinence: Relationship to Years of Marijuana Use, Cerebral Blood Flow and Thyroid Function" Clin Neurophysiol. 119(2): 321–331.

Tratamento da Intoxicação por cannabis

- Tratamento: assegurar que os sintomas vão passar em 4-8 horas. SE sintomas graves de ansiedade (e pânico) BZP.
- Delírio paranóide (=antipsicótico) – raro.
- Se sintomas psicóticos durarem mais de uns dias – consulta de psiquiatria.

Casos clínicos (I)

Ned Tijdschr Geneeskd. 1989 Sep 2;133(35):1752-3. (Dutch)
de Sonnaville-de Roy van Zuidewijn ML, Schilte PP.

[Cannabis poisoning in a young child; don't ask about drugs].

“A 14-month-old girl was admitted as an emergency case with an acute neurological disorder. As clinical examination did not lead to a diagnosis, intoxication was presumed. Urine analysis revealed cannabis metabolites. The parents thought it possible that the girl had taken a piece of hashish from a table. We stress the point that taking the history of children with no previous signs of illness of longer standing should include questions about pharmaceutical products and drugs taken by the parents”.

Casos clínicos (II)

Minerva Pediatr. 1994 Jul-Aug;46(7-8):335-8.

(Italiano) Renier S, Messi G, Orel P.

[Acute cannabis poisoning in a female child]. 20 meses

*“Cannabis poisoning is rarely reported in young children. We present the case of a child twenty months old admitted to the Emergency Room because of **sopor, hypotonia and miosis**. (...) Cannabis poisoning has to be considered despite its rarity in a child with neurologic symptoms of unknown etiology and acute onset, especially when family behaviour is suspect for toxicomania”.*

Casos clínicos (III)

Santander e cols (2011) “Intoxicación accidental por cannabis: presentación de cuatro casos pediátricos en un hospital terciario del sur de España” Arch Argent Pediatr 2011;109(1).

14 meses -3 años

“La intoxicación accidental por cannabis es una forma infrecuente de intoxicación en niños; pero potencialmente grave.

*4 pacientes con intoxicación accidental por cannabis. La clínica de presentación fue deterioro brusco del **nivel de conciencia, tendencia al sueño, ataxia, temblor, apnea, hipotonía y convulsión**. La pesquisa de tóxicos en orina detectó tetrahidrocannabinol (THC) en todos los casos. En los cuatro pacientes se establecieron medidas de soporte. Todos los casos se recuperaron satisfactoriamente y fueron dados de alta a las 24 horas del ingreso”.*



Sistema endocanabinóide

e Manifestações Neuropsiquiátricas

Ana Gomes Moscoso
Internato Complementar de Pedopsiquiatria

Serviço de Neuropediatria
15 de Março de 2011